

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr POTELIGEO®

Mogamulizumab pour injection
Flacon à usage unique de 20 mg/5 mL

Perfusion intraveineuse, 4 mg/mL

Antinéoplasique
Code ATC : L01FX09

Kyowa Kirin, Inc.
135 Route 202/206, Suite 6
Bedminster, NJ 07921 États-Unis
www.kyowakirin.ca

Date d'approbation initiale :
2 juin 2022

Distributeur :

Innomar Strategies
3470 Superior Court
Oakville, ON
L6L 0C4
<http://www.innomar-strategies.com>

Date de révision :
20 juin 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 251277

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE LA MONOGRAPHIE

S.O.	
------	--

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	4
4.3 Reconstitution.....	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	11
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	14

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	15
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
10.1	Mode d'action.....	15
10.2	Pharmacodynamie	15
10.3	Pharmacocinétique.....	15
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	16
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		17
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	17
14	ESSAIS CLINIQUES.....	18
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	18
14.2	Résultats de l'étude	19
14.4	Immunogénicité.....	21
15	MICROBIOLOGIE.....	21
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	21
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		23

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

POTELIGEO (mogamulizumab pour injection) est indiqué pour :

- le traitement de patients adultes atteints de mycosis fongoïde (MF) ou du syndrome de Sézary (SS) récidivant ou réfractaire qui ont déjà reçu au moins un traitement systémique.

1.1 Enfants

Enfants (âgés de moins de 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans et plus) : Le profil d'innocuité chez les patients âgés (65 ans et plus) concordait généralement avec celui observé chez des patients adultes âgés de moins de 65 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

- POTELIGEO est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ».

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Il est recommandé que le traitement soit poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la présence d'une toxicité inacceptable.
- Ne pas administrer POTELIGEO par voie sous-cutanée ou intraveineuse rapide.
- Il est recommandé d'administrer une prémédication par diphénhydramine et acétaminophène pour la première perfusion de POTELIGEO ainsi que les suivantes si une réaction à la perfusion survient.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée de POTELIGEO est de 1 mg/kg administrée sous forme de perfusion intraveineuse sur une période d'au moins 60 minutes. Administrez les jours 1, 8, 15 et 22 du premier cycle de 28 jours, puis les jours 1 et 15 de chaque cycle ultérieur de 28 jours.

Santé Canada n'a pas autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Modifications posologiques

Toxicité dermatologique

Interrompre définitivement POTELIGEO à la suite d'éruptions cutanées mettant la vie en danger (grade 4) ou d'un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou d'un syndrome de Lyell (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). En cas de suspicion du SJS ou du syndrome de Lyell, cessez POTELIGEO et ne le reprenez pas à moins que le SJS ou le syndrome de Lyell aient été exclus et que la réaction cutanée se soit résorbée à un grade 1 ou moins.

Si des éruptions cutanées modérées ou graves (grade 2 ou 3) surviennent, interrompez POTELIGEO et traitez l'éruption cutanée de manière appropriée, notamment par l'administration de corticostéroïdes topiques pendant au moins 2 semaines, jusqu'à ce que l'éruption s'améliore à un grade 1 ou moins, moment auquel le traitement par POTELIGEO peut reprendre (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Réactions à la perfusion

Interrompez définitivement POTELIGEO à la suite de réactions à la perfusion mettant la vie en danger (grade 4) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Interrompez temporairement la perfusion de POTELIGEO pour des réactions à la perfusion légères à graves (grades 1 à 3) et traitez les symptômes. Réduisez le débit de perfusion d'au moins 50 % lors du redémarrage de la perfusion après la résolution des symptômes. Si la réaction se reproduit et ne peut être gérée, interrompez la perfusion (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). En cas de réaction à la perfusion, administrez une prémédication (comme diphénhydramine et acétaminophène) pour les perfusions suivantes de POTELIGEO.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

Reconstitution pour une perfusion intraveineuse directe

Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter à la poche de perfusion intraveineuse	Volume disponible approximatif	Concentration per mL
20 mg / 5 mL	Solution injectable de chlorure de sodium de 0,9 %, USP	La dose (mg/kg) et le nombre de flacons nécessaires sont calculés en fonction du poids du patient	La concentration finale de la solution diluée doit se situer entre 0,1 mg/mL et 3,0 mg/mL

Inspecter visuellement la solution de produit pharmaceutique pour la présence de matière particulaire et d'une décoloration avant l'administration. POTELIGEO est une solution incolore de transparente à légèrement opalescente. En présence de turbidité, de décoloration ou de particules, éliminer le flacon.

Calculer la dose (mg/kg) et le nombre de flacons de POTELIGEO nécessaires pour préparer la solution de perfusion en fonction du poids du patient.

De manière aseptique, retirer le volume requis de POTELIGEO dans la seringue et le transférer dans une poche de perfusion intraveineuse (IV) contenant une solution injectable de chlorure de sodium de 0,9 %, USP. La concentration finale de la solution diluée doit varier de 0,1 mg/mL à 3,0 mg/mL.

Mélanger la solution diluée par retournement en douceur. Ne pas agiter.

Éliminer toute partie inutilisée restante dans le flacon.

La solution diluée est compatible avec les sacs de perfusion en polychlorure de vinyle (PVC) ou en polyoléfine (PO).

Après la préparation, perfuser la solution POTELIGEO immédiatement ou la conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C pour un maximum de 24 heures à partir du moment de la préparation de la perfusion.

Ne pas congeler. Ne pas agiter.

4.4 Administration

Administrer la solution de perfusion sur une période d'au moins 60 minutes par une ligne intraveineuse contenant un filtre en ligne stérile à faible affinité pour les protéines, de 0,22 micron (ou l'équivalent).

Ne pas mélanger POTELIGEO avec d'autres médicaments.

Ne pas coadministrer d'autres médicaments par la même ligne intraveineuse.

4.5 Dose oubliée

Administrez POTELIGEO dans les deux jours de la dose prévue.

Si une dose est oubliée, administrer la dose suivante dès que possible et reprendre l'horaire de dose régulier.

5 SURDOSAGE

La dose maximale tolérée de POTELIGEO n'a pas été établie. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe et symptôme d'effet indésirable et il faut instituer un traitement symptomatique approprié.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration / Composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution pour perfusion 4 mg/mL	Acide citrique monohydrate, glycine, polysorbate 80, eau pour solution injectable (USP). Peut contenir de l'acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium pour ajuster le pH à 5,5.

Description

POTELIGEO (mogamulizumab pour injection) est un anticorps d'immunoglobuline monoclonale humanisé G1 (IgG1) recombiné ciblant les cellules exprimant le récepteur 4 de chimiokines CC (CCR4). Mogamulizumab est exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) et est produit en utilisant une culture standard de cellules mammifères et des technologies de purification chromatographique.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Complications liées au système immunitaire

Des complications d'origine immunitaire mortelles et mettant la vie en danger ont été signalées chez les personnes recevant le POTELIGEO. Dans l'étude 0761-010, des réactions d'origine immunitaire ou pouvant être d'origine immunitaire de grade 3 ou plus ont été observées pendant l'utilisation de POTELIGEO, y compris la myosite (< 1 %), la myocardite (< 1 %), l'hépatite (< 1 %), la pneumonite (<1 %) et une variante du syndrome de Guillain-Barré (< 1 %). Une polymyosite a été signalée chez un patient (< 1 %) et s'est avérée mortelle.

Interrompre ou cesser définitivement POTELIGEO, selon le cas, en cas d'effet indésirable d'origine immunitaire soupçonné. Envisager le rapport bénéfices/risques de POTELIGEO chez les patients ayant des antécédents de maladie auto-immune.

Complications de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogéniques chez des patients traités par POTELIGEO

Des complications, y compris une maladie du greffon contre l'hôte aiguë (GVHD) grave (grade 3 ou 4), de GVHD réfractaire aux stéroïdes et un décès lié à la greffe, ont été signalées chez des patients qui ont reçu une GCSH allogénique après un traitement par POTELIGEO.

Un risque supérieur de complications liées à une greffe a été signalé lorsque la dernière dose de POTELIGEO était administrée dans les 50 jours précédant la GCSH comparativement à une dernière dose administrée dans un délai supérieur à 50 jours avant la GCSH. Le rôle du POTELIGEO chez les patients ayant développé la GVHD après la GCSH n'a pas été établi. Si la GCSH est considérée comme étant cliniquement appropriée, suivre les patients étroitement pour des indications précoces de complications liées à une transplantation.

La sécurité du traitement par POTELIGEO après une GCSH autologue ou allogénique n'a pas été étudiée.

Toxicité dermatologique

De graves réactions cutanées, y compris le SJS et le syndrome de Lyell, ont été signalées chez des patients traités par POTELIGEO; certains de ces cas ont été signalés comme ayant mis la vie en danger et d'autres comme ayant été mortels.

L'éruption (éruption d'origine médicamenteuse) est l'un des effets indésirables les plus courants associés au POTELIGEO et l'effet indésirable menant à l'interruption du traitement le plus fréquent (7,1 % ou 13/184). Dans l'étude 0761-010, l'incidence de l'éruption d'origine médicamenteuse était de 23,9 %. La majorité des éruptions d'origine médicamenteuse était de grade 1 (8,2 %) ou de grade 2 (10,9 %); 4,9 % de sujets ont subi une éruption d'origine médicamenteuse de grade 3 et aucun n'a subi d'éruption d'origine médicamenteuse de grade 4 ou 5.

L'apparition de l'éruption d'origine médicamenteuse est variable. Les régions atteintes et l'apparence sont également variables.

Les patients doivent être surveillés étroitement en ce qui concerne les réactions cutanées tout au long du traitement.

Envisager une biopsie cutanée pour aider à distinguer l'éruption d'origine médicamenteuse de la progression de la maladie.

Cesser définitivement POTELIGEO en cas de SJS ou de syndrome de Lyell ou de toute réaction mettant la vie en danger (grade 4). En cas de possibilité de SJS ou de syndrome de Lyell, interrompre POTELIGEO et ne pas recommencer le traitement à moins que le SJS ou le syndrome de Lyell aient été exclus et que la réaction cutanée se soit résorbée à un grade 1 ou moins.

Infections

Des infections graves et mortelles ont été signalées chez des patients traités par POTELIGEO. Les infections graves liées au traitement les plus souvent signalées dans l'étude 0761-010 étaient la pneumonie (2,2 %), la cellulite (1,6 %) et la septicémie (1,1 %). Surveiller les patients pour des signes et symptômes d'infection et traiter rapidement.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion mortelles et mettant la vie en danger ont été signalées chez des patients traités par POTELIGEO. Dans l'étude 0761-010, les réactions liées à la perfusion ont été principalement légères ou modérées (l'incidence pour le grade 1 était de 16,3 % et de

15,2 % pour le grade 2), malgré qu'il se soit produit des réactions graves liées à la perfusion (grade 3 chez 1,6 % des sujets). Aucune réaction liée à la perfusion de grade 4 ou 5 n'a été signalée. La plupart des réactions liées à la perfusion se produisent pendant ou peu après la première perfusion. Il peut également survenir des réactions lors des perfusions ultérieures. Les signes les plus couramment signalés incluent les frissons, les nausées, la fièvre, la tachycardie, les frissons solennels, le mal de tête et les vomissements.

Envisager une prémédication (comme la diphénhydramine et l'acétaminophène) pour la première perfusion de POTELIGEO et les perfusions suivantes, en cas de réaction à la perfusion.

Il faut surveiller étroitement les patients pour des signes et symptômes de réactions liées à la perfusion pendant et après la perfusion. Si une réaction liée à la perfusion survient, il faut interrompre la perfusion et effectuer une prise en charge médicale appropriée immédiatement.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de POTELIGEO chez les femmes enceintes pour les informer d'un risque associé au médicament d'importantes anomalies congénitales et d'avortement. Dans une étude sur la reproduction animale, l'administration de POTELIGEO à des singes cynomolgus enceintes du début de l'organogénèse jusqu'à l'accouchement n'a pas démontré d'effets néfastes sur le développement à des expositions systémiques maternelles de 27 fois la dose recommandée chez les patientes, basées sur l'ASC (voir Données).

En général, les molécules IgG sont connues pour traverser la barrière placentaire et dans l'étude sur la reproduction des singes, du mogamulizumab a été détecté dans le plasma fœtal. Par conséquent, le POTELIGEO possède le potentiel d'être transmis de la mère au fœtus en développement.

Le POTELIGEO n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Si l'utilisation de POTELIGEO s'avère nécessaire chez des femmes en âge de procréer, il faut leur conseiller d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par POTELIGEO et pendant au moins 6 mois après la dernière dose de POTELIGEO.

Données sur les animaux

Les effets du mogamulizumab sur le développement embryofœtal ont été évalués sur douze singes cynomolgus enceintes à qui on a administré du mogamulizumab une fois par semaine par voie intraveineuse du début de l'organogénèse jusqu'à l'accouchement à un niveau d'exposition 27 fois plus élevé que la dose clinique. L'administration de mogamulizumab n'a pas montré un potentiel de létalité embryofœtale, de tératogénicité ou de retard de croissance fœtale et n'a pas entraîné d'avortement spontané ou de mort fœtale accrue. Chez les fœtus survivants (10 des 12 comparativement à 11 des 12 dans le groupe témoin) de singes cynomolgus traités par mogamulizumab, une baisse de lymphocytes exprimant CCR-4 à la suite

d'une activité pharmacologique du mogamulizumab a été observée. Il n'y avait aucune anomalie externe, viscérale ou squelettique apparente liée au mogamulizumab.

7.1.2 Allaitement

On ignore si POTELIGEO est excrété dans le lait maternel chez l'humain, les effets potentiels chez les enfants allaités ou les effets sur la production de lait maternel. Les avantages pour le développement et la santé de l'enfant découlant de l'allaitement doivent être envisagés ainsi que les besoins cliniques de la mère concernant POTELIGEO ainsi que tout effet indésirable potentiel sur l'enfant allaité causé par POTELIGEO ou de l'affection sous-jacente de la mère.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Parmi les 184 sujets randomisés pour recevoir POTELIGEO dans la période à répartition aléatoire de l'étude 0761-010, 85 (46,2 %) étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence générale n'a été observée sur le plan de l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes. L'incidence globale d'EIAT a été similaire chez les sujets de moins de 65 ans (96,0 %, 95/99) et ceux de 65 ans et plus (98,8 %, 84/85).

Des différences (environ 10 % ou plus) entre les groupes d'âge en ce qui concerne l'incidence d'EIAT par système organique et (ou) les termes individuels privilégiés comme suit :

- Infections et infestations (< 65 ans, 68,7 %; ≥ 65 ans, 58,8 %);
- Folliculites (< 65 ans, 12,1 %; ≥ 65 ans, 1,2 %);
- Infections cutanées (< 65 ans, 14,1 %; ≥ 65 ans, 3,5 %);
- Éruptions d'origine médicamenteuse (< 65 ans, 18,2 %; ≥ 65 ans, 30,6 %);
- Mal de tête (< 65 ans, 18,2 %; ≥ 65 ans, 5,9 %);
- Hypokaliémie (< 65 ans, 1,0 %; ≥ 65 ans, 10,6 %);
- Néoplasmes, bénins, malins et non précisés (< 65 ans, 8,1 %; ≥ 65 ans, 18,8 %).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Effets indésirables graves

- Complications liées au système immunitaire [voir Mises en garde et Précautions]
- Complications de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogéniques chez des patients traités par POTELIGEO [voir Mises en garde et Précautions]
- Toxicité dermatologique [voir Mises en garde et Précautions]
- Infections [voir Mises en garde et Précautions]
- Réactions liées à la perfusion [voir Mises en garde et Précautions]

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Effets indésirables

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à POTELIGEO dans un essai clinique à contrôle actif, en ouvert et à aléatoire (étude 0761-010) pour des patients adultes atteints de MF ou du SS qui ont déjà reçu au moins un traitement systémique. Sur les 370 patients traités, 184 (57 % atteints de MF, 43 % atteints du SS) ont reçu du POTELIGEO comme traitement randomisé et 186 (53 % atteints de MF, 47 % atteints du SS) ont reçu du vorinostat. 135 (73 %) des patients randomisés pour recevoir du vorinostat ont ensuite reçu du POTELIGEO. Un total de 319 patients ont reçu le POTELIGEO.

Le POTELIGEO a été administré à 1 mg/kg par voie intraveineuse sur une période d'au moins 60 minutes lors des jours 1, 8, 15 et 22 du premier cycle de 28 jours et lors des 1 et 15 lors des cycles ultérieurs de 28 jours. La prémédication (diphénhydramine, acétaminophène) était facultative et a été administrée à 65 % des patients randomisés pour la première perfusion. Le groupe de comparaison a reçu 400 mg de vorinostat par voie orale une fois par jour, administré en continu dans des cycles de 28 jours. Le traitement s'est poursuivi jusqu'à l'obtention d'une toxicité inacceptable ou d'une progression de la maladie.

L'âge médian a été de 64 ans (plage de 25 à 101 ans), 58 % des patients étaient des hommes, 70 % étaient blancs et 99 % avait un indice performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou de 1. Les patients avaient une médiane de trois traitements systémiques antérieurs. L'essai exigeait un nombre absolu de neutrophiles (NAN) $\geq 1\,500/\mu\text{L}$ ($\geq 1\,000/\mu\text{L}$ si la moelle osseuse était en cause), une numération plaquettaire $\geq 100\,000/\mu\text{L}$ ($75\,000/\mu\text{L}$ si la moelle osseuse était en cause), une clairance de la créatinine $> 50\text{ mL/min}$ ou une créatinine sérique $\leq 1,5\text{ mg/dL}$, et des transaminases hépatiques $\leq 2,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN) (≤ 5 fois la LSN en cas d'infiltration hépatique lymphomateuse). Les patients atteints d'une maladie auto-immune active, d'une infection active, qui ont subi une GCSH autologue dans les 90 jours ou une GCSH allogénique antérieure ont été exclus.

Lors du traitement randomisé, la durée médiane d'exposition à POTELIGEO a été de 5,6 mois, avec 48 % (89/184) des patients avec au moins six mois d'exposition et 23 % (43/184) avec au moins douze mois d'exposition. La durée médiane d'exposition au vorinostat a été de 2,8 mois, avec 22 % (41/186) des patients avec au moins six mois d'exposition.

Des effets indésirables graves pour POTELIGEO ont été observés dans l'étude, notamment des infections (pneumonie - 2,2 %, cellulite - 1,6 %, septicémie - 1,1 %), une fièvre (2,2 %) et une réaction liée à la perfusion (1,6 %).

L'effet indésirable au médicament le plus fréquent menant à une interruption du traitement chez les patients traités par POTELIGEO a été une éruption d'origine médicamenteuse chez 7,1 % (13/184).

Le tableau 1 résume les effets indésirables courants ayant une incidence ≥ 2 % avec le POTELIGEO qu'avec le vorinostat dans l'étude 0761-010.

Tableau 1 Effets indésirables courants (≥ 10 %) ayant une incidence ≥ 2 % dans le groupe de traitement par POTELIGEO

Effets indésirables par système de l'organisme ^{a, b, c}	Vorinostat (N = 186)		POTELIGEO (N = 184)		Traitement croisé par POTELIGEO (n = 135)	
	Tous grades n (%)	\geq Grade 3 n (%)	Tous grades n (%)	\geq Grade 3 n (%)	Tous grades n (%)	\geq Grade 3 n (%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Rash, y compris éruption d'origine médicamenteuse	22 (12)	2 (1)	67 (36)	7 (4)	54 (40)	5 (4)
Éruption d'origine médicamenteuse	2 (1)	0	46 (25)	9 (5)	37 (27)	4 (3)
Complications liées aux procédures						
Réaction liée à la perfusion	1 (< 1)	0	61 (33)	3 (2)	51 (38)	6 (4)
Infections						
Infection des voies aériennes supérieures	29 (16)	2 (1)	40 (22)	0	28 (21)	0
Infection cutanée	25 (13)	6 (3)	34 (18)	5 (3)	21 (16)	0
Affections musculo-squelettiques et systémiques						
Douleur musculosquelettique	32 (17)	3 (2)	40 (22)	1 (< 1)	31 (23)	0
Troubles généraux						
Fièvre	12 (6)	0	33 (18)	1 (< 1)	17 (13)	0
Affections gastro-intestinales						
Mucite	11 (6)	0	26 (14)	2 (1)	19 (14)	0

^a Les effets indésirables incluent le regroupement des termes individuels privilégiés.

^b Inclut les effets indésirables signalés jusqu'à 90 jours après le traitement randomisé.

^c Inclut tous les effets indésirables courants seulement (≥ 10 %) pour le groupe du traitement croisé.

Rash/éruption d'origine médicamenteuse comprend : dermatite (allergique, atopique, bulleuse, de contact, exfoliative, infectée), éruption d'origine médicamenteuse, kératodermie palmoplantaire, rash (généralisé, maculeux, maculopapuleux, papuleux, éruption prurigineuse, rash pustuleux), réaction cutanée, éruption cutanée toxique

Infection des voies aériennes supérieures comprend : laryngite virale, rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite, infection des voies aériennes supérieures, infection virale des voies aériennes supérieures

Effets indésirables par système de l'organisme ^{a, b, c}	Vorinostat (N = 186)		POTELIGEO (N = 184)		Traitement croisé par POTELIGEO (n = 135)	
	Tous grades n (%)	≥ Grade 3 n (%)	Tous grades n (%)	≥ Grade 3 n (%)	Tous grades n (%)	≥ Grade 3 n (%)

Infection cutanée comprend : cellulite, dermatite infectée, érysipèle, impétigo, ulcère cutané infecté, cellulite périorbitaire, infection bactérienne de la peau, infection cutanée, infection cutanée staphylococcique

Douleur musculosquelettique comprend : dorsalgie, douleur osseuse, douleur musculosquelettique du thorax, douleur musculosquelettique, myalgie, cervicalgie, extrémités douloureuses

Mucite comprend : stomatite aphteuse, ulcération buccale, inflammation muqueuse, gêne buccale, douleur buccale, douleur oropharyngée, stomatite

Autres effets indésirables courants chez ≥ 10 % du groupe POTELIGEO^{a, b}

- **Troubles généraux** : fatigue (31 %), œdème (17 %)
- **Affections gastro-intestinales** : diarrhée (30 %), nausée (17 %), constipation (13 %)
- **Affections hématologiques et du système lymphatique** : thrombopénie (14 %), anémie (12 %)
- **Affections du système nerveux** : céphalée (15 %)
- **Affections vasculaires** : hypertension (10 %)
- **Affections respiratoires** : toux (13 %)

Effets indésirables chez ≥ 5 % mais < 10 % du groupe POTELIGEO^{a, b}

- **Infections** : infections des voies urinaires (10 %), candidiase (9 %), folliculite (8 %), pneumonie (7 %), infection à herpèsvirus (5 %)
- **Investigations** : insuffisance rénale (9 %), hyperglycémie (9 %), poids augmenté (8 %), hypokaliémie (7 %), poids diminué (6 %), hypomagnésémie (6 %)
- **Affections psychiatriques** : insomnie (9 %), dépression (7 %)
- **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : xérose (9 %), alopecie (8 %)
- **Affections du système nerveux** : sensation vertigineuse (9 %), neuropathie périphérique (7 %)
- **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : appétit diminué (9 %)
- **Affections respiratoires** : dyspnée (7 %)
- **Troubles généraux** : frissons (7 %)
- **Affections gastro-intestinales** : vomissement (7 %), douleur abdominale (7 %)
- **Lésion, intoxications et complications liées aux procédures** : chute (6 %)
- **Affections musculo-squelettiques** : contractures musculaires (5 %)
- **Troubles cardiovasculaires** : arythmie (5 %)
- **Affections oculaires** : conjonctivite (5 %)

Certains autres effets indésirables choisis ^{a, b}

- Syndrome de lyse tumorale (< 1 %)
- Ischémie myocardique ou infarctus (< 1 %)
- Insuffisance cardiaque (< 1 %)
- Infection à cytomégalovirus (< 1 %)

^a Comprend des expressions regroupées

^b Parmi 184 patients randomisés au POTELIGEO

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Le tableau 2 résume les anomalies courantes émergentes du traitement dans les résultats aux examens de laboratoires ayant une incidence ≥ 2 % avec le POTELIGEO qu'avec le vorinostat dans l'étude 0761-010.

Tableau 2 : Anomalies courantes nouvelles ou s'aggravant dans les résultats aux examens de laboratoires (≥ 10 %) ayant une incidence ≥ 2 % dans le groupe de traitement par POTELIGEO

Analyse de laboratoire ^{a,b}	Vorinostat (N = 186)		POTELIGEO (N = 184)		Traitement croisé par POTELIGEO (n = 135)	
	Tous grades n (%)	\geq Grade 3 n (%)	Tous grades n (%)	\geq Grade 3 n (%)	Tous grades n (%)	\geq Grade 3 n (%)
Biochimique						
Baisse de l'albumine	50 (27)	5 (3)	67 (36)	6 (3)	32 (24)	2 (2)
Baisse du calcium	39 (21)	4 (2)	56 (30)	5 (3)	40 (30)	0
Augmentation de l'acide urique	20 (11)	20 (11)	57 (31)	57 (31)	40 (30)	40 (30)
Baisse du phosphate	49 (26)	10 (5)	51 (28)	10 (5)	36 (27)	5 (4)
Baisse du magnésium	15 (8)	1 (< 1)	34 (19)	1 (< 1)	28 (21)	2 (2)
Baisse du glucose	15 (8)	1 (< 1)	27 (15)	1 (< 1)	24 (18)	0
Augmentation du calcium	15 (8)	1 (< 1)	22 (12)	1 (< 1)	16 (12)	0
Hématologique						
Baisse des lymphocytes CD4 ^c	8 (4)	3 (2)	73 (40)	45 (25)	45 (33)	25 (19)
Baisse des lymphocytes	56 (30)	21 (11)	140 (76)	85 (46)	111 (82)	68 (50)
Baisse des globules blancs	33 (18)	3 (2)	60 (33)	3 (2)	54 (40)	2 (2)

^a Comprend les anomalies dans les résultats aux examens de laboratoire signalées jusqu'à 90 jours après le traitement, qui sont nouvelles ou qui sont de grade supérieur ou qui s'aggravent par rapport à une référence inconnue.

^b Inclut toutes les anomalies courantes nouvelles ou s'aggravant dans les résultats des analyses de laboratoire seulement (≥ 10 %) pour le groupe du traitement croisé.

^c Parmi les 99 personnes évaluables ayant reçues du POTELIGEO et les 36 personnes évaluables ayant reçues du vorinostat.

Les autres anomalies courantes dans les résultats aux examens de laboratoire survenues au cours du traitement dans le groupe de traitement POTELIGEO comprennent : hyperglycémie (54 %; 5 % de grades 3 et 4), anémie (35 %; 3 % de grades 3 et 4), thrombocytopénie (29 %, 0 %

de grades 3 et 4), hausse du taux d'aspartate-aminotransférase (AST) (26 %; 2 % de grades 3 et 4), hausse du taux d'alanine-aminotransférase (19 %; 2 % de grades 3 et 4), hausse du taux de phosphatase alcaline (17 %; 0 % de grades 3 et 4), et neutropénie (11 %; 2 % de grades 3 et 4).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'homologation de POTELIGEO.

- Infections : Réactivation du virus de l'hépatite B
- Affections cardiaques : Cardiomyopathie de stress

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude n'a été menée sur les interactions avec le POTELIGEO.

Le mogamulizumab est métabolisé principalement par des voies cataboliques. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que POTELIGEO présente des interactions médicament-médicament avec d'autres produits médicinaux.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mogamulizumab est un anticorps monoclonal kappa IgG1 humanisé défucosylé qui se lie à CCR4, un récepteur couplé à une protéine G pour des chimiokines CC qui participe à la circulation des lymphocytes vers divers organes. Des études in vitro non cliniques démontrent que la liaison du mogamulizumab cible une cellule pour une cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) qui se traduit par une déplétion des cellules cibles. CCR4 est exprimé sur la surface des lymphocytes T dans certaines malignités et est exprimé sur des lymphocytes T régulateurs (Trég) et un sous-ensemble de lymphocytes T Th2.

10.2 Pharmacodynamie

Les relations exposition-réaction au mogamulizumab et l'évolution temporelle de la réponse pharmacodynamique sont inconnues.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique (PC) du mogamulizumab a été évaluée chez des patients adultes atteints d'une leucémie à lymphocytes T sur une gamme de doses de 0,01 à 1 mg/kg (0,01 à 1 fois la dose recommandée approuvée). En fonction de l'analyse de PC de population, l'exposition au mogamulizumab a augmenté proportionnellement à la dose.

À la suite de l'administration répétée de la dose recommandée approuvée, les concentrations à l'état d'équilibre étaient atteintes après huit doses (douze semaines) et l'accumulation

systemique a été de 1,6 fois. À l'état d'équilibre, la concentration maximale ($C_{max,ee}$) est de 32 µg/mL (68 %), la concentration minimale ($C_{min,ee}$) est de 11 µg/mL (239 %) et l'ASC_{ee} est de 5,577 µg•h/mL (125 %).

Distribution :

La moyenne géométrique (coefficient géométrique de variation en % [GCV%]) du volume de distribution central (V_c) était de 3,57 L (20,1 %).

Élimination

La moyenne géométrique (GCV%) de la clairance (CL) est de 12,0 mL/h (83,7 %) et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est de 17 jours (65,5 %).

Populations et états pathologiques particuliers

Aucun changement cliniquement significatif dans la pharmacocinétique du mogamulizumab n'a été observé en fonction de l'âge (plage : 22 à 101 ans), du sexe, de l'ethnicité, de l'insuffisance rénale (clairance de créatinine < 90 mL/min, estimée avec la formule de Cockcroft-Gault), d'une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ LSN et AST < LSN, ou bilirubine totale < 1 à 1,5 fois la LSN et toute AST) ou modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN et toute AST), du sous-type de maladie (MF ou SS), du degré d'expression de CCR4 ou de l'indice ECOG. L'effet d'une insuffisance hépatique grave (bilirubine totale > 3 fois la LSN et toute AST) sur la pharmacocinétique du mogamulizumab est inconnu.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les flacons de POTELIGEO doivent être entreposés dans l'emballage d'origine jusqu'au moment de leur utilisation dans des conditions réfrigérées de 2 °C à 8 °C. Garder le flacon de POTELIGEO dans l'emballage d'origine pour le protéger de la lumière jusqu'au moment de son utilisation.

Ne pas congeler ou agiter le POTELIGEO.

Ne pas utiliser le POTELIGEO au-delà de la date de péremption indiquée sur l'emballage ou le flacon.

Les flacons de POTELIGEO sont à usage unique. Éliminer tout produit inutilisé.

Après l'ouverture : POTELIGEO ne contient pas d'agent de conservation. Une fois ouvert, le produit médical doit être dilué et perfusé immédiatement.

Après la préparation de la perfusion : Si le produit n'est pas perfusé immédiatement, les durées et conditions d'entreposage avant l'utilisation ne doivent pas dépasser un total de 24 heures entre 2 °C et 8 °C, pourvu que la dilution ait lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : mogamulizumab

Nom chimique : Anticorps monoclonal humanisé recombiné du récepteur de chimiokine anti CC 4 (CCR4) de l'immunoglobuline IgG1.

Masse moléculaire : le poids moléculaire observé de la forme la plus abondante de l'anticorps intact est 149 kDa.

Formule de structure : le mogamulizumab est un sous-type de l'anticorps monoclonal IgG1 et contient 32 résidus de cystéine. Une molécule d'anticorps correctement repliée comprend 4 liaisons disulfure comme liaisons interchaînes et 12 liaisons intrachaînes.

Propriétés physico-chimiques : solution aqueuse entreposée congelée à -70 °C à une concentration de 8,5 à 10,5 mg/mL dans un tampon de citrate de sodium de 5 mM, pH 4,7 à 5,3.

La solution de la substance médicamenteuse mogamulizumab est une solution incolore transparente à légèrement opalescente. La solution est presque exempte de particules.

Le pH de la substance médicamenteuse mogamulizumab varie de 4,7 à 5,3.

Le coefficient d'extinction théorique du mogamulizumab à 280 nm est de $1,4 \text{ L}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$.

Le point isoélectrique du mogamulizumab varie de 8,1 à 8,7.

Norme pharmaceutique : la norme de référence de la substance médicamenteuse mogamulizumab a été élaborée et caractérisée en interne de manière appropriée au site de fabrication de la substance médicamenteuse.

Caractéristiques du produit :

POTELIGEO est une solution incolore de transparente à légèrement opalescente, stérile et sans agent de conservation, expédiée dans un flacon à utilisation unique pour dilution avant une perfusion intraveineuse. Chaque flacon contient 20 mg de mogamulizumab dans 5 mL de solution. Les flacons sont emballés individuellement dans une boîte.

Avant l'administration IV, POTELIGEO est retiré dans une seringue et transféré dans une poche de perfusion intraveineuse (IV) contenant une solution injectable de chlorure de sodium de 0,9 %, USP. La concentration finale de la solution diluée doit varier de 0,1 mg/mL à 3,0 mg/mL.

La solution diluée est compatible avec les sacs de perfusion en polychlorure de vinyle (PVC) ou en polyoléfine (PO).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 4 - Sommaire des caractéristiques démographiques des patients pour des essais cliniques sur le MF ou le SS

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
0761-010	Essai multicentrique en ouvert et randomisé	POTELIGEO : Administration de 1 mg/kg par intraveineuse hebdomadairement pendant 4 semaines, puis à toutes les deux semaines Vorinostat : 400 mg par voie orale une fois par jour	n = 372	63 ans (25 à 101)	Homme : 216 Femme : 156

Étude 0761-010

Un essai multicentrique en ouvert et randomisé a évalué l'efficacité du POTELIGEO chez des patients adultes atteints de MF ou du SS qui ont déjà reçu au moins un traitement systémique. L'essai a randomisé 372 patients 1:1 à soit le POTELIGEO (186 patients; 56 % atteints de MF, 44 % atteints du SS) ou le vorinostat (186 patients; 53 % atteints de MF, 47 % atteints du SS). L'essai comprenait des patients sans égard à l'état d'expression du CCR4 de la tumeur et excluait les patients avec une transformation histologique, une GCSH allogénique ou autologue dans les 90 jours précédents, une maladie auto-immune active ou une infection active. L'essai exigeait que les patients aient un NAN $\geq 1500/\mu\text{L}$ ($\geq 1000/\mu\text{L}$ si la moelle osseuse était en cause), une numération plaquettaire $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$ ($75\ 000/\mu\text{L}$ si la moelle osseuse était en cause), une clairance de la créatinine > 50 mL/min ou une créatinine sérique $\leq 1,5$ mg/dL, et des transaminases hépatiques $\leq 2,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN) (≤ 5 fois la LSN en cas d'infiltration hépatique lymphomateuse).

La dose de POTELIGEO était de 1 mg/kg administrée par voie intraveineuse sur une période d'au moins 60 minutes lors des jours 1, 8, 15 et 22 du premier cycle de 28 jours et lors des jours 1 et 15 de chacun des cycles ultérieurs. Le vorinostat a été dosé à 400 mg par voie orale une fois par jour, en continu pendant des cycles de 28 jours. Le traitement s'est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la présence d'une toxicité inacceptable. Les patients

traités par vorinostat avec une progression de la maladie ou la présence d'une toxicité inacceptable pouvaient passer au POTELIGEO.

L'âge médian a été de 64 ans (plage de 25 à 101 ans), 58 % des patients étaient des hommes et 70 % étaient blancs. Au début de l'étude, 38 % des participants présentaient une maladie de stade IB-II, 10 % de stade III et 52 % de stade IV. Le nombre médian de traitements systémiques antérieurs était de 3. Dans le groupe du POTELIGEO, l'état d'expression du CCR4 de départ par immunohistochimie était disponible pour 140 patients (75 %), qui présentaient tous un CCR4 détecté sur ≥ 1 % de lymphocytes lors de la biopsie cutanée, et 134/140 (96 %) présentaient un CCR4 détecté sur ≥ 10 % des lymphocytes. L'état d'expression du CCR4 était semblable à celui du groupe du vorinostat.

Lors du traitement randomisé, la durée médiane d'exposition à POTELIGEO a été de 5,6 mois (plage : < 1 à 45,3 mois), avec 48 % des patients avec au moins six mois d'exposition et 23 % avec au moins douze mois d'exposition. La durée médiane d'exposition au vorinostat a été de 2,8 mois (plage : < 1 à 34,8 mois), avec 22 % des patients avec au moins six mois d'exposition.

L'efficacité a été basée sur la survie sans progression (SSP) évaluée par le chercheur, laquelle a été définie comme le temps écoulé depuis la date de la randomisation jusqu'à une progression documentée de la maladie ou jusqu'au décès. D'autres mesures d'efficacité comprenaient le taux de réponse global basé sur les critères de réponses composites globaux qui combinent des mesures pour chaque compartiment de la maladie (peau, sang, ganglions lymphatiques et viscères). Les réponses demandaient une confirmation à deux évaluations consécutives de la maladie, lesquelles comprenaient l'outil d'évaluation pondérée de la gravité modifié, des photos de la peau, une cytométrie centrale de flux et une tomодensitométrie.

14.2 Résultats de l'étude

L'essai a démontré que le POTELIGEO prolonge de manière importante la SSP comparativement au vorinostat (Tableau 5). La courbe de Kaplan-Meier pour la SSP par le chercheur est montrée à la Figure 1. Le suivi médian estimé pour la SSP évaluée par le chercheur était de 13 mois dans le groupe du POTELIGEO et de 10,4 mois dans le groupe du vorinostat. Selon une évaluation par un comité d'examen indépendant, la SSP médiane estimée était de 6,7 mois (IC de 95 %, 5,6 à 9,4) dans le groupe du POTELIGEO et de 3,8 mois (IC de 95 %, 3,0 à 4,7) dans le groupe du vorinostat (rapport de risque de 0,64; IC de 95 % : 0,49, 0,84).

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression selon le chercheur

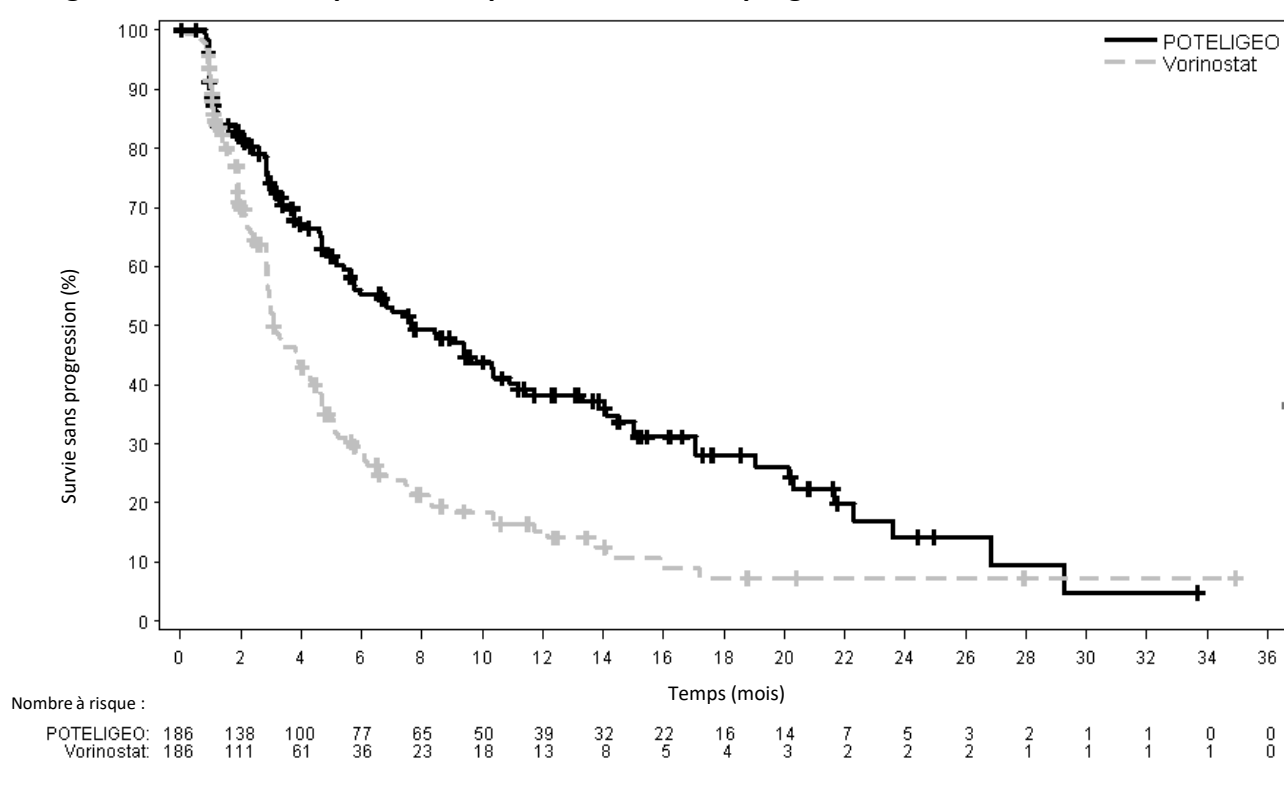


Tableau 5 Efficacité du traitement randomisé (Étude 0761-010)

Résultat selon le chercheur	POTELIGEO N = 186	Vorinostat N = 186
SSP		
Nombre d'évènements, n	110	131
Maladie évolutive	104	128
Décès	6	3
SSP médiane (IC de 95 %) (mois) ^a	7,7 (5,7, 10,3)	3,1 (2,9, 4,1)
Rapport de risque (IC de 95 %)	0,53 (0,41, 0,69)	
Valeur p du log-rank	< 0,001	
Taux de réponse global (RC + RP confirmées), n (%) ^{b, c}	52 (28)	9 (5)
IC de 95 %	(22, 35)	(2, 9)
Valeur de p ^d	< 0,001	
Durée la réponse globale (mois)		
Médiane (IC de 95 %) ^a	14,1 (9,4, 19,2)	9,1 (4,7, -)
Meilleure réponse globale confirmée ^b		
RC, n (%)	5 (3)	0 (0)
IC de 95 %	(1, 6)	(0, 2)
RP, n (%)	47 (25)	9 (5)
IC de 95 %	(20, 33)	(2, 9)

Réponse par compartiment (RC + RP confirmées) ^c		
Sang	n = 122	n = 123
Taux de réponse, n (%)	83 (68)	23 (19)
IC de 95 %	(59, 76)	(12, 27)
Peau	n = 186	n = 186
Taux de réponse, n (%)	78 (42)	29 (16)
IC de 95 %	(35, 49)	(11, 22)
Ganglions lymphatiques	n = 124	n = 122
Taux de réponse, n (%)	21 (17)	5 (4)
IC de 95 %	(11, 25)	(1, 9)
Viscères	n = 3	n = 3
Taux de réponse, n (%)	0 (0)	0 (0)
IC de 95 %	(0, 71)	(0, 71)

^a estimé de Kaplan-Meier.

^b Basé sur le score de réponse composite globale.

^c Les réponses pour le sang et la peau doivent avoir persisté pendant au moins 4 semaines pour être considérées comme confirmées et étaient évaluées toutes les 4 semaines pour la première année. Les réponses dans les ganglions lymphatiques, une affection viscérale et globale ont été évaluées toutes les huit semaines pendant la première année.

^d Du test de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté pour le type de maladie, le stade et la région.

IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète; NM = non mesurable; RP = réponse partielle

14.4 Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe une possibilité de réaction immunitaire au POTELIGEO.

Parmi les 263 patients traités par POTELIGEO dans l'étude 0761-010, 37 (14,1 %) ont été déclarés positifs pour des anticorps anti-mogamulizumab émergents du traitement. Aucun patient n'a été identifié comme ayant des réponses positives aux anticorps neutralisants.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Des études à dose unique et à doses répétées durant jusqu'à 6 mois ont été réalisées chez des singes cynomolgus; aucune toxicité liée au mogamulizumab n'a été observée chez les mâles ou les femmes à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg (60,3 à 94,6 fois supérieure à la dose clinique recommandée).

Des anticorps anti-mogamulizumab ont été détectés chez certains animaux qui recevaient une perfusion IV à dose unique ou à doses répétées de mogamulizumab. Chez les animaux où des

anticorps anti-mogamulizumab ont été observés, les concentrations plasmatiques de mogamulizumab ont diminuées plus rapidement que les concentrations plasmatiques des animaux qui ne produisaient pas d'anticorps anti-mogamulizumab. Aucun signe toxicologique lié aux anticorps anti-mogamulizumab n'a été noté chez les animaux qui produisaient des anticorps anti-mogamulizumab.

En fonction des observations des effets secondaires cutanés chez les patients humains traités par mogamulizumab, des doses hebdomadaires de mogamulizumab jusqu'à 8 semaines ont été administrées à des singes cynomolgus femelles âgées, car il n'y avait aucune observation comparable dans les études toxicologiques. Bien que de l'érythème ait été observé chez certains singes âgés pendant l'administration de mogamulizumab, les lésions étaient bénignes et transitoires. Il n'y avait aucune association évidente entre le développement des dermatites légères et les changements dans les sous-ensembles de lymphocytes. Par conséquent, la pathogenèse des troubles de la peau chez l'humain associés au mogamulizumab n'a pas pu être modélisée même avec des singes cynomolgus âgés.

Cancérogénicité : Aucune étude particulière n'a été menée pour évaluer les effets potentiels sur la fertilité. Aucune étude de cancérogénicité ou de génotoxicité n'a été menée avec POTELIGEO.

Aucune étude particulière n'a été menée pour évaluer les effets potentiels de POTELIGEO sur la fertilité. Aucun effet toxique lié au mogamulizumab n'a été observé dans les organes de reproduction mâles et femelles de singes adultes dans des études de toxicologie à des doses répétées d'une durée jusqu'à 26 semaines.

Toxicité pour la reproduction et le développement : Dans une étude sur la toxicité pour la reproduction et le développement chez des animaux, l'administration de mogamulizumab à des singes cynomolgus enceintes du début de l'organogénèse jusqu'à l'accouchement n'a pas démontré de potentiel de létalité embryofœtale, de tératogénicité ou de retard de croissance fœtale. En général, les molécules IgG sont connues pour traverser la barrière placentaire et des concentrations de mogamulizumab ont été détectées dans le plasma fœtal. L'activité pharmacologique du mogamulizumab a été observée dans des fœtus comme en témoigne une baisse des lymphocytes exprimant des récepteurs CCR4.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

POTELIGEO

Mogamulizumab pour injection

POTELIGEO peut entraîner des effets indésirables importants pouvant être graves, engager le pronostic vital ou entraîner la mort.

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **POTELIGEO** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **POTELIGEO**.

Pour quoi **POTELIGEO** est-il utilisé?

- **POTELIGEO** est un médicament sur ordonnance utilisé pour traiter la mycose fongicoïde (MF) ou le syndrome de Sézary (SS) chez des adultes quand vous avez déjà essayé au moins un médicament (pris oralement ou par injection) et qu'il n'a pas fonctionné ou que la maladie est revenue.

Comment **POTELIGEO** agit-il?

POTELIGEO est un anticorps monoclonal qui se lie à certains lymphocytes T cancéreux, amenant des cellules immunitaires de votre corps à les cibler plus particulièrement.

Quels sont les ingrédients dans **POTELIGEO**?

Ingrédients médicinaux : mogamulizumab

Ingrédients non médicinaux : acide citrique monohydrate, glycine, polysorbate 80 et eau pour injection, USP

POTELIGEO est disponible sous les formes posologiques suivantes :

solution de 20 mg / 5 mL (4 mg / mL) dans un flacon à usage unique

Ne prenez pas **POTELIGEO** si :

- Vous êtes allergique au **POTELIGEO** ou à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal ou à un composant du contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre **POTELIGEO, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez eu une grave réaction cutanée après avoir reçu **POTELIGEO**.
- vous avez eu une réaction liée à la perfusion pendant ou après avoir reçu **POTELIGEO**.
- vous souffrez du virus de l'immunodéficience humaine (V.I.H.), de l'herpès, du cytomégalovirus (CMV), d'une infection par l'hépatite B ou C, ou d'autres infections en

cours.

- vous avez des antécédents de maladie auto-immune.
- vous avez subi ou prévoyez subir une greffe de cellules souches, avec des cellules souches d'un donneur.
- vous êtes enceinte ou prévoyez de tomber enceinte. Nous ne savons pas si POTELIGEO aura des effets nocifs pour l'enfant à naître.
 - Si vous pouvez tomber enceinte, votre professionnel de la santé effectuera un test de grossesse avant que vous commenciez un traitement par POTELIGEO.
 - Les **femmes** qui peuvent devenir enceintes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par POTELIGEO et pendant au moins six mois après la dernière dose de POTELIGEO. Parlez à votre professionnel de la santé au sujet des méthodes de contraception que vous pouvez utiliser au cours de cette période. Mentionnez immédiatement à votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte pendant le traitement par POTELIGEO.
- vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Nous ne savons pas si POTELIGEO passe dans le lait maternel. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant le traitement par POTELIGEO.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs. Aucune étude sur la manière dont POTELIGEO interagit avec les autres médicaments n'a été réalisée.

Comment prendre POTELIGEO :

- Votre professionnel de la santé vous administrera POTELIGEO dans votre veine par une ligne intraveineuse (IV) sur une période d'au moins 60 minutes.
- POTELIGEO est habituellement administré les jours 1, 8, 15 et 22 du premier cycle de 28 jours, puis les jours 1 et 15 de chaque cycle ultérieur de 28 jours.
- Votre professionnel de la santé décidera du nombre de traitements dont vous avez besoin en fonction de votre réponse et de votre tolérance au traitement.
- Si vous manquez un rendez-vous, appelez votre professionnel de la santé dès que possible.

Dose habituelle :

La dose est basée sur votre poids corporel. Votre professionnel de soins de la santé calculera la bonne dose pour vous.

Surdosage :

POTELIGEO est administré sous la supervision d'un professionnel de la santé, qui vérifiera que la bonne dose est administrée et traitera tout surdosage.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de POTELIGEO, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

POTELIGEO doit être administré dans les deux jours de la dose prévue. Si une dose est oubliée, votre professionnel de la santé doit administrer la dose suivante dès que possible et reprendre votre horaire de dose régulier.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à POTELIGEO?

POTELIGEO peut entraîner des effets indésirables importants pouvant être graves, engager le pronostic vital ou entraîner la mort.

Comme tous les médicaments, celui-ci peut causer des effets secondaires, bien que ce ne soit pas tout le monde qui les ressentent.

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez POTELIGEO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus courants de POTELIGEO comprennent :

- Éruption
- Fatigue
- Diarrhée
- Constipation
- Nausées
- Stomatite (ulcère de la bouche)
- Fièvre
- Jambes ou chevilles enflées
- Maux de tête
- Réaction à la perfusion

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Problèmes cutanés : <ul style="list-style-type: none"> • douleur cutanée • démangeaisons 		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> • ampoules ou pelage de la peau • éruption • lésions ou ulcères douloureux dans la bouche, le nez, la gorge ou la région génitale 			
Réactions à la perfusion : <ul style="list-style-type: none"> • frissons ou démangeaisons • rougeurs au visage (rougissement) • démangeaisons ou éruptions cutanées • essoufflement, toux ou respiration sifflante • vertiges ou sensation de perte de conscience • fatigue • fièvre 		√	
COURANT			
Infections : <ul style="list-style-type: none"> • fièvre, sueurs ou frissons • nausées ou symptômes de grippe • mal de gorge ou la difficulté à avaler • essoufflement • diarrhée, douleur à l'estomac ou toux 		√	
RARE			
Complications à la suite d'une greffe de cellules souches qui utilise des cellules souches d'un donneur (allogénique) après un traitement par POTELIGEO :		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Ces complications peuvent être graves et mener au décès. Votre professionnel de la santé vous surveillera pour des signes de complications si vous avez reçu une greffe de cellules souches allogéniques.			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;
- Téléphonant sans frais 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Les flacons de POTELIGEO doivent être entreposés dans des conditions réfrigérées de 2 °C à 8 °C dans l'emballage d'origine pour le protéger de la lumière jusqu'au moment de son utilisation.

NE PAS congeler. NE PAS agiter.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de POTELIGEO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.kyowakirin.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 844-768-3544.

Le présent dépliant a été rédigé par Kyowa Kirin, Inc.

Dernière révision 20 juin 2022